

Chirale Liganden zur Anwendung in asymmetrischen Synthesen

Die vorliegende Erfindung betrifft Biaryl-bisphosphine und Zwischenprodukte davon. Weiterhin umfasst der Rahmen der Erfindung aus den Biaryl-bisphosphinen herstellbare Katalysatoren und deren Anwendung in asymmetrischen Synthesen.

- 5 Enantiomerenangereicherte Biaryl-bisphosphine, wie insbesondere solche, die sich von substituierten Binaphthylen und Biphenylen ableiten, führen als Liganden von Übergangsmetallkomplex-Katalysatoren oft zu guter bis sehr guter Enantioselektivität (s. z.B. Helv. Chim. Acta 1988, 71, 897 - 929; Acc. Chem. Res. 1990, 23, 345 - 350; Synlett 1994, 501 - 503; Angew. Chem. 2001, 113, 40 - 75).
- 10 Sterische und elektronische Faktoren, die durch Art und Anordnung von Substituenten am Biarylsystem bzw. innerhalb der Phosphingruppen bestimmt werden, beeinflussen sowohl die Enantioselektivität als auch die Aktivität der aus solchen Liganden hergestellten Katalysatoren.

- In Einzelfällen werden Rh- und Ru-Katalysatoren dieser Art für enantioselektive C=C-Doppelbindungsisomerisierungen und für enantioselektive Hydrierungen industriell verwendet. Die Zahl
- 15 derartiger industrieller Prozesse ist bislang beschränkt, weil die Zahl der verfügbaren Liganden, die breit für eine größere Zahl von Substraten mit Erfolg eingesetzt werden können, klein ist. Vielmehr zeigen die umfangreichen Untersuchungen auf diesem Gebiet, dass wegen der prinzipiell vorhandenen Substratspezifität des oft für ein ganz bestimmtes Substrat "maßgeschneiderten" Katalysators schon geringfügige Veränderungen innerhalb der gleichen Substratgruppe die
- 20 erforderliche Enantiomerenreinheit für ein sehr ähnliches Produkt nicht erreichen lassen.

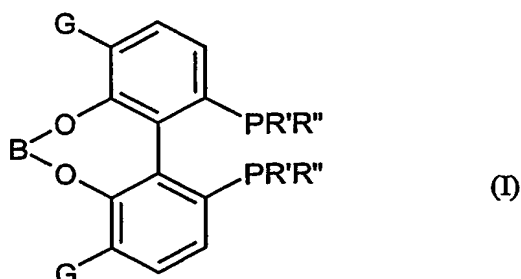
- Aus J. Org. Chem. 2000, 65, 6223 - 6226, WO 01/21625 sind Vertreter einer neuen Gruppe von in 6,6'-Position überbrückten Biphenylbisphosphinen bekannt, die durch Variation der Länge der Alkylengruppierung innerhalb des Brückenelementes eine Anpassung der Katalysatoren, die aus diesen Liganden hergestellt werden, an bestimmte Substrate (hier: β -Ketoester) ermöglichen, so
- 25 dass optimierte Enantioselektivitäten erreicht werden. Als Resultat der im J. Org. Chem. Publizierten Untersuchung wird eine optimierte Enantioselektivität für einen Katalysator mit einem Liganden mit einer $-(CH_2)_4$ -Gruppierung als Brückenglied ("C4TunaPhos") beschrieben.

Unabhängig von den vorgenannten Publikationen wurde ein einzelner Vertreter dieser Liganden-gruppe in EP-A 1 095 946 veröffentlicht.

- 30 Es besteht jedoch weiterhin das Bedürfnis, eine Gruppe von Liganden bzw. daraus herstellbaren Katalysatoren bereitzustellen, die sowohl ein allgemein hohes Niveau an Enantioselektivität und

Aktivität ermöglichen, als auch eine Anpassung an ein bestimmtes Substrat durch Variation der Substituenten am Ligandensystem in einfacher Weise zulassen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind nun Verbindungen der Formel (I),



5 in der

B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(\text{CHR}^1)_n-(\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3)-(\text{CHR}^4)_m$ steht, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise für C_1 - C_6 -Alkyl stehen, und n und m jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n und m 1 bis 8, vorzugsweise 2 oder 4 und besonders bevorzugt 2 beträgt, und in der weiterhin

10

G für Chlor oder Wasserstoff, bevorzugt für Wasserstoff und

R' und R'' jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen oder

in der

B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(\text{CHR}^1)_n-(\text{CR}^2\text{R}^3)_m-(\text{CHR}^4)_o$ steht, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise für C_1 - C_6 -Alkyl stehen, und n, m und o jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n, m und o 1 bis 8, vorzugsweise 3 oder 4, beträgt, und in der weiterhin G für Chlor und R' und R'' jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen.

15

20 Von der Erfindung sind sowohl die reinen Stereoisomere als auch beliebige Mischungen davon, wie insbesondere racemische Mischungen umfasst. Bevorzugt sind die stereoisomerenangereicherte Verbindungen der Formel (I) die eine Stereoisomerenreinheit von 95 % und mehr, besonders bevorzugt 99 % oder mehr aufweisen. Bei Verbindungen der Formel (I) die in zwei enantiomeren Formen auftreten können, ist dementsprechend ein ee von 90 % oder mehr

bevorzugt, besonders bevorzugt ein ee von 98 % und ganz besonders bevorzugt ein ee von 99 % oder mehr.

Im Rahmen der Erfindung können alle oben stehenden und im Folgenden aufgeführten, allgemeinen oder in Vorzugsbereichen genannten Restedefinitionen, Parameter und Erläuterungen
5 untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen in beliebiger Weise kombiniert werden.

Enantiomerenangereichert im Sinne der Erfindung bedeutet enantiomerenreine Verbindungen oder Mischungen von Enantiomeren einer Verbindung, in denen ein Enantiomer in einem Enantiomerenüberschuss, im Folgenden auch ee (enantiomeric excess) genannt, im Vergleich zum anderen
10 Enantiomer vorliegt. Bevorzugt beträgt dieser Enantiomerenüberschuss 10 bis 100 % ee, besonders bevorzugt 80 bis 100 % ee und ganz besonders bevorzugt 95 bis 100 % ee.

Die Begriffe Stereoisomer bzw. stereoisomerenangereichert werden in Analogie für Verbindungen verwendet bei denen auch Diastereomere auftreten können.

Alkyl steht beispielsweise für unverzweigte, verzweigte, cyclische oder acyclische C₁-C₁₂-
15 Alkylreste, die entweder nicht oder zumindest teilweise durch Fluor, Chlor, oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein können. Besonders bevorzugt steht Alkyl für verzweigte, cyclische oder acyclische C₁-C₁₂-Alkylreste, die nicht weiter substituiert sind.

Aryl steht beispielsweise für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen oder heteroaromatische Reste mit 5 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen, in denen keines,
20 ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können. Weiterhin können die carbocyclischen aromatischen Reste oder heteroaromatische Reste mit bis zu fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten pro
25 Cyclus substituiert sein, ausgewählt aus der Gruppe freies oder geschütztes Hydroxy, Iod, Brom, Chlor, Fluor, Cyano, freies oder geschütztes Formyl, C₁-C₁₂-Alkyl wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl, n-Hexyl, n-Octyl oder iso-Octyl, C₆-C₁₂-Aryl, wie zum Beispiel Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Tri(C₁-C₆-alkyl)siloxyl wie zum Beispiel Trimethylsiloxyl, Triethylsiloxyl und Tri-n-butylsiloxyl.

30 Beispiele für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen sind zum Beispiel Phenyl, Naphtyl, Phenanthrenyl, Anthracenyl oder Fluorenyl, heteroaromatische Reste mit 5 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome

pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können sind beispielsweise Pyridinyl, Oxazolyl, Thiophen-yl, Benzofuranyl, Benzothiophen-yl, Dibenzofuran-yl, Dibenzothiophen-yl, Furanyl, Indolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, 5 Thiazolyl, Triazolyl oder Chinolinyll.

Geschütztes Formyl steht im Rahmen der Erfindung für einen Formyl-Rest, der durch Überführung in ein Aminoal, Acetal oder ein gemischtes Aminoalacetal geschützt ist, wobei die Aminoale, Acetale und gemischten Aminoalacetale acyclisch oder cyclisch sein können.

10 **Geschütztes Hydroxy** steht im Rahmen der Erfindung für einen Hydroxy-Rest, der durch Überführung in ein Acetal, Carbonat, Carbamat oder Carboxylat geschützt ist. Beispiele dafür sind die Überführung in ein Tetrahydropyranilladdukt, in ein Benzyloxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl- oder ein Tert.-Butyloxycarbonyl-Derivat.

Im Folgenden werden die Vorzugsbereiche für Verbindungen der Formel (I) definiert.

15 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 stehen bevorzugt jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl und n-Pentyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl sowie ganz besonders bevorzugt jeweils identisch für Wasserstoff.

20 R' und R'' stehen bevorzugt jeweils unabhängig voneinander, weiter bevorzugt jeweils identisch für C_3 - C_8 -Alkyl oder C_5 - C_{10} -Aryl, das nicht, einfach oder mehrfach mit Resten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe Chlor, Fluor, Cyano, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und C_1 - C_6 -Alkyl, besonders bevorzugt für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptenyl, Phenyl, o-, m-, p-Tolyl, 3,5-dimethylphenyl, 3,5-Di-tert.-butylphenyl, 3,5-Dimethyl-4-Methoxyphenyl, 3,5-Di-tert.-butyl-4-methylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-, 3-Furyl, 2-, 3-Thiophen-yl, 2-N-Methyl-pyrrolyl, N-Methyl-2-indolyl und 2-Thiazolyl.

25 Als besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) seien genannt:

30 (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-phenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phos-

phin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphin sowie die entsprechenden trans-Verbindungen, wobei die genannten cis-Verbindungen bevorzugt sind sowie

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-phenyl)phosphin,
 5 (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphin;
 (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-
 bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-
 2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-
 10 propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Di-
 chlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphin, die
 stereoisomeren (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-
 phosphine), die stereoisomeren (R) und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-
 bis(diphenyl-phosphine) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können beispielsweise in analoger Weise zu
 an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, die für die Synthese von in 6,6'-Position
 überbrückten Biphenylbisphosphinen bereits beschrieben worden sind

So kann man beispielsweise aus 5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl]bisphosphin oder
 analogen Verbindungen durch Etherspaltung die entsprechenden 6,6'-Dihydroxybisphosphine
 20 erhalten, die anschließend durch Behandlung mit Verbindungen der Formel (II)



in der

B die in der Legende von Formel (I) angegebene Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt und
 in der

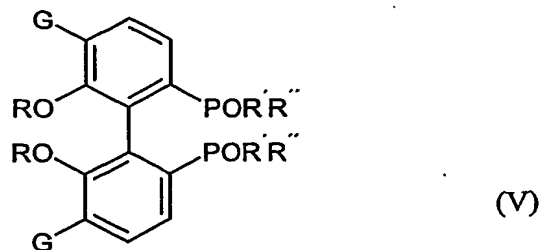
25 X^1 und X^2 jeweils unabhängig voneinander für Chlor, Brom oder Jod stehen,

unter an sich bekannten Bedingungen (s. z.B. J. Org. Chem. 2000, 65, 6224) zu den
 erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden.

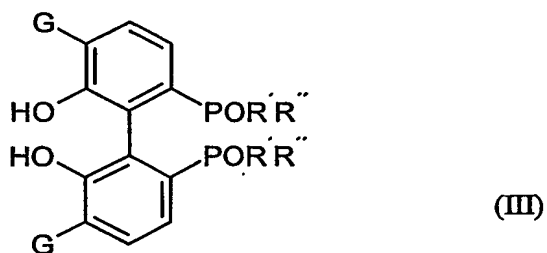
Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) geht man vorzugsweise so vor, dass

in einem Schritt a)

Verbindungen der Formel (V)

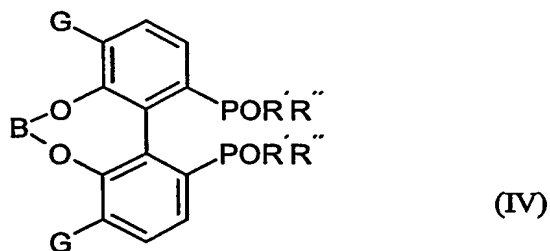


durch Etherspaltung in Verbindungen der Formel (III) überführt werden,



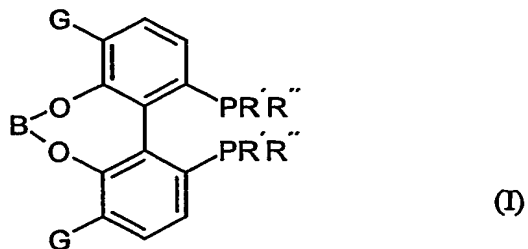
5 in einem Schritt b)

die Verbindungen der Formel (III) durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (II) in Gegenwart von Base zu Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden,



und in einem Schritt c)

10 die Verbindungen der Formel (IV) zu Verbindungen der Formel (I) reduziert werden,



wobei B, G, R' und R'' die gleichen Bedeutungen und Vorzugsbereiche besitzen, die oben unter den Formeln (I) und (II) bereits definiert worden sind.

R steht in Formel (V) für C₁-C₆-Alkyl.

5 Sofern nicht bereits enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (V) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) eingesetzt werden, lassen sich vorzugsweise die Verbindungen der Formel (IV) in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Umsetzung mit einem chiralen Hilfsreagenz oder durch kontinuierliche oder diskontinuierliche Chromatographie bei Enantiomeren an einem chiralen Säulenmaterial in die Stereoisomeren auftrennen.

10 Die Etherspaltung gemäß Schritt a) kann beispielsweise in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit BBr₃ und anschließender Behandlung mit Wasser erfolgen.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (II) gemäß Schritt b) wird bevorzugt in organischem Lösungsmittel in Gegenwart von Basen durchgeführt.

15 Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Ethylenglykol oder Ethylenglykolmonomethylether und amidische Lösungsmittel wie z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon oder Mischungen der genannten Lösungsmittel.

20 Als Basen können beispielsweise Alkali- und Erdalkali-Verbindungen wie Oxide, Hydroxide, Carbonate oder Alkoholate verwendet werden, beispielsweise seien genannt: Calciumoxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriummethanolat. Es ist auch möglich, tertiäre Amine wie z.B. Triethylamin oder Tributylamin als Basen einzusetzen.

25 Das molare Verhältnis zwischen eingesetzter Verbindung der Formel (III) und Verbindung der Formel (II) liegt vorzugsweise zwischen 1:1 und 1:4; i.A. genügt auch für eine vollständige Umsetzung ein geringfügiger Überschuss an Verbindung der Formel (II). Die Base wird vorzugsweise in mindestens äquivalenter Menge zur Verbindung der Formel (III) eingesetzt. Bei der Verwendung von im Lösungsmittel unlöslichen Basen, beispielsweise von Kaliumcarbonat in DMF, ist es zweckmäßig, die vier- bis zehnfache molare Menge zu verwenden und gleichzeitig für eine intensive Durchmischung der Suspension zu sorgen.

30 Die Reaktion gemäß Schritt b) kann auch in einem zweiphasigen System ausgeführt werden, wobei als nicht-wässrige Phase Lösungsmittel eingesetzt werden, in denen das entstehende Produkt der Formel (IV) zumindest überwiegend löslich ist, dafür eignet sich beispielsweise Dichlormethan. Es ist zweckmäßig, bei dieser Variante der Umsetzung Phasentransferkatalysatoren wie z.B. quaternäre

Ammonium- oder Phosphinsalze und Tetrabutylammoniumsalze zu verwenden. Bevorzugt sind Tetrabutylammoniumsalze.

Die Reaktionstemperatur bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel (III) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) kann beispielsweise im Bereich von etwa 20°C bis 100°C, vorzugsweise im Bereich von 20°C bis 80°C, liegen.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel (IV) zu den Verbindungen der Formel (II) gemäß Schritt c) wird vorzugsweise nach an sich bekannten Methoden durchgeführt, beispielsweise durch Umsetzung mit Trichlorsilan in inerten Lösungsmitteln wie Toluol oder Xylol und in Gegenwart von tertiären Aminen wie Tri-n-butylamin bei Rückflusstemperatur, (s. z.B. EP-A 398 132, EP-A 749 973 sowie EP-A 926 152).

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (IV) in denen der Substituent in 6,6'-Stellung ein Alkendiyl-Rest ist auch dadurch hergestellt werden, dass die Verbindungen der Formel (III) mit der vorstehend genannten Bedeutung zunächst

- mit einer Verbindung der Formel (VIa) oder (VIb) oder sukzessive mit zwei verschiedenen Verbindungen der Formeln (VIa) und (VIb)

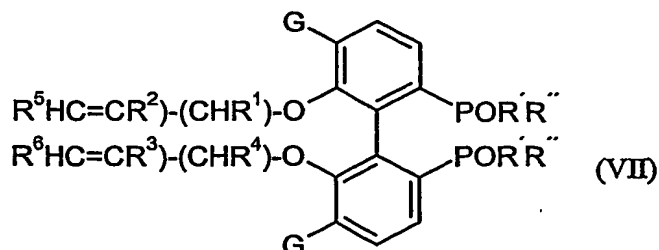


in denen X^3 und X^4 jeweils für Chlor, Brom, Iod oder ein Sulfonat, bevorzugt für Chlor, Brom oder Iod stehen und

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben stehend genannte Bedeutung einschließlich der Vorzugsbereiche besitzen und

R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen

zu Verbindungen der Formel (VII) umgesetzt werden



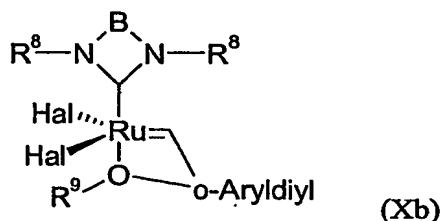
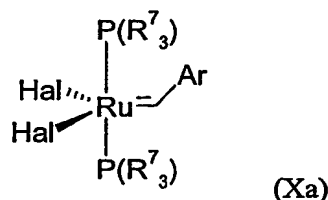
und

die Verbindungen der Formel (VII) dann in Gegenwart eines Olefin-Metathesekatalysators in Verbindungen der Formel (IV) überführt werden.

Die Verbindungen der Formel (IV) können dann in oben beschriebener Weise zu den
5 Verbindungen der Formel (I) reduziert werden.

Für die Umsetzung der Verbindungen der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (VIa) und oder (VIb) gelten die für Schritt b) des erstgenannten Verfahren beschriebenen Lösungsmittel, Temperaturen, Molverhältnisse und sonstigen Reaktionsparameter in gleicher Weise.

Für die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VII) zu Verbindungen der Formel (IV) eignen
10 sich als Olefin-Metathesekatalysatoren insbesondere Ruthenium-Carben-Komplexe. Bevorzugte Ruthenium-Carben-Komplexe sind beispielsweise solche der Formeln (Xa) und (Xb)



wobei in Formel (Xa)

Ar für Aryl, Hal für Chlor, Brom oder Iod und R^7 jeweils unabhängig für C_1 - C_{12} -Alkyl, C_5 - C_{12} -Aryl oder C_6 - C_{13} -Arylalkyl steht

15 Und wobei in Formel (Xb)

o-Aryldiyl für einen ortho-divalenten C_5 - C_{24} -Arylrest steht, der weiterhin bis zu vier Reste tragen kann, wie sie bereits für Aryl obenstehend definiert worden sind, Hal für Chlor, Brom oder Iod, B für gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C_1 - C_{12} -Alkyl, C_5 - C_{12} -Aryl oder C_6 - C_{13} -Arylalkyl substituiertes 1,2-Ethandiyl- oder 1,2-Ethendiyl und R^8 jeweils unabhängig für
20 C_1 - C_{12} -Alkyl, C_5 - C_{12} -Aryl oder C_6 - C_{13} -Arylalkyl steht.

Das letztgenannte Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV) ist ebenso von der Erfindung umfasst, wie die zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) benötigten Verbindungen der Formeln (IV) und (VII) und zwar sowohl in Form ihrer reinen Stereoisomeren als auch in beliebigen Mischungen davon wie insbesondere der racemischen Mischung.

25 Als Verbindungen der Formel (VII) seien genannt:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid.

Als Verbindungen der Formel (IV) seien genannt:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid sowie die jeweiligen trans-Verbindungen, wobei die cis-Verbindungen bevorzugt sind sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propanedioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid, die stereoisomeren (R)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide), die stereoisomeren (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel (I), vorzugsweise in stereoisomerenangereicherter Form, eignen sich insbesondere als Liganden für die Herstellung von Übergangsmetallkomplexen, die als Katalysatoren für Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen verwendet werden können.

Die Vorzugsbereiche für Verbindungen der Formel (I) gelten im Folgenden in gleicher Weise wie oben beschrieben.

Daher sind von Erfindung sowohl Übergangsmetallkomplexe enthaltend Verbindungen der Formel (I) umfasst, als auch Katalysatoren, die die erfindungsgemäßen Übergangsmetallkomplexe enthalten.

5 Bevorzugte Übergangsmetallkomplexe sind dabei solche, die durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) in Gegenwart von Übergangsmetallverbindungen erhältlich sind.

Bevorzugte Übergangsmetallverbindungen sind Verbindungen von Rhodium, Iridium, Ruthenium, Palladium und Nickel, wobei solche von Rhodium, Iridium und Ruthenium weiter bevorzugt sind.

Bevorzugte Übergangsmetallverbindungen sind beispielsweise solche der Formel (VIIIa)



10 in der

M für Ruthenium, Rhodium, Iridium und

Y^1 für Chlorid, Bromid, Acetat, Nitrat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat oder Acetylacetonat und

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIIIb)



in der

M für Ruthenium, Rhodium, Iridium und

Y^2 für Chlorid, Bromid, Acetat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethyl-phenyl)borat oder Tetraphenylborat steht und

20

P für Rhodium und Iridium für 1 und für Ruthenium für 2 steht,

B^1 jeweils für ein C_2 - C_{12} -Alken wie beispielsweise Ethylen oder Cycloocten, oder ein Nitril wie beispielsweise Acetonitril, Benzonitril oder Benzylnitril steht, oder

B^1_2 zusammen für ein (C_4 - C_{12})-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-Cyclooctadien steht

25

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIIIc)



in der

M für Ruthenium und

5 B² für Arylreste wie zum Beispiel Cymol, Mesityl, Phenyl oder Cyclooctadien, Norbornadien oder Methylallyl steht

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIIIId)



wobei

M für Iridium oder Rhodium und

10 Y³ für Chlorid oder Bromid steht und

Me für Lithium, Natrium, Kalium, Ammonium oder organisches Ammonium steht und

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIIIe)



wobei

15 M für Iridium oder Rhodium und

B³ für ein (C₄-C₁₂)-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-Cyclooctadien steht

An für ein nicht oder schwach koordinierendes Anion wie zum Beispiel Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexafluoro-phosphat Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethylphenyl)borat oder Tetraphenylborat steht.

20 Darüber hinaus sind als Übergangsmetallverbindungen Cyclopentadienyl₂Ru, Rh(acac)(CO)₂, Ir(pyridin)₂(1,5-Cyclooctadien) oder mehrkernige verbrückte Komplexe wie beispielsweise [Rh(1,5-cyclooctadien)Cl]₂ und [Rh(1,5-cyclooctadien)Br]₂, [Rh(Ethen)₂Cl]₂, [Rh(Cycloocten)₂Cl]₂, [Ir(1,5-cyclooctadien)Cl]₂ und [Ir(1,5-cyclooctadien)Br]₂, [Ir(Ethen)₂Cl]₂, und [Ir(Cycloocten)₂Cl]₂ bevorzugt.

25 Ganz besonders bevorzugt werden als Übergangsmetallmetallverbindungen eingesetzt:

[Rh(cod)Cl]₂, [Rh(cod)₂Br], [Rh(cod)₂ClO₄], [Rh(cod)₂BF₄], [Rh(cod)₂PF₆], [Rh(cod)₂OTf],
 [Rh(cod)₂BAR₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl)] [Rh(cod)₂SbF₆ RuCl₂(cod)], [(Cymol)RuCl₂]₂,
 [(Benzol)RuCl₂]₂, [(Mesityl)RuCl₂]₂, [(Cymol)RuBr₂]₂, [(Cymol)RuI₂]₂, [(Cymol)Ru(BF₄)₂]₂,
 [(Cymol)Ru(PF₆)₂]₂, [(Cymol)Ru(BAR₄)₂]₂, (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl), [(Cymol)Ru-
 5 (SbF₆)₂]₂, [Ir(cod)₂Cl]₂, [Ir(cod)₂PF₆], [Ir(cod)₂ClO₄], [Ir(cod)₂SbF₆], [Ir(cod)₂BF₄], [Ir(cod)₂OTf],
 [Ir(cod)₂BAR₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl)] RuCl₃, RhCl₃, [Rh(nbd)Cl]₂, [Rh(nbd)₂Br],
 [Rh(nbd)₂ClO₄], [Rh(nbd)₂BF₄], [Rh(nbd)₂PF₆], [Rh(nbd)₂OTf], [Rh(nbd)₂BAR₄ (Ar = 3,5-
 bistrifluormethylphenyl)] [Rh(nbd)₂SbF₆ RuCl₂(nbd)], [Ir(nbd)₂PF₆], [Ir(nbd)₂ClO₄], [Ir(nbd)₂SbF₆],
 [Ir(nbd)₂BF₄], [Ir(nbd)₂OTf], [Ir(nbd)₂BAR₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl)], Ir(pyridin)₂(nbd),
 10 RuCl₃, [Ru(DMSO)₄Cl₂], [Ru(CH₃CN)₄Cl₂], [Ru(PhCN)₄Cl₂], [Ru(cod)Cl]₂, [Ru(cod)(Meth-
 allyl)₂] und [Ru(acetylacetonat)₃].

Besonders bevorzugte Übergangsmetallkomplexe sind solche der Formeln (VIIIa,b,c)



in denen

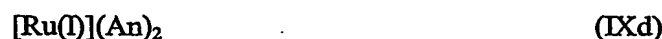
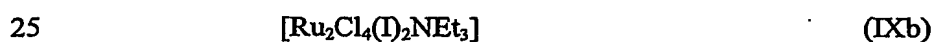
M für Rhodium oder Iridium steht und

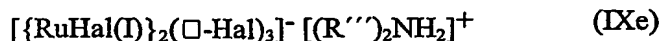
Hal für Chlorid, Bromid oder Iodid und

(I) für eine Verbindung der Formel (I) steht und

20 An für ein nicht oder schwach koordinierendes Anion wie zum Beispiel Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluorborat, Hexafluoro-phosphat Perchlorat, Hexafluoro-antimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethylphenyl)borat oder Tetraphenylborat steht und

Verbindungen der Formeln (IXa,b,c,d,e,f)





in denen

Hal für Chlorid, Bromid oder Iodid und

5 (I) für eine Verbindung der Formel (I) steht und

An für ein nicht oder schwach koordinierendes Anion wie zum Beispiel Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexafluoro-phosphat Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethylphenyl)borat oder Tetraphenylborat steht und

10 R''' jeweils unabhängig für C₁-C₆-Alkyl steht und

Diamin für chirale 1,2-Diamine steht, die vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe (S,S) und (R,R)-1,2-Diphenyl-ethylen-diamin und (R)- oder (S)-1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2-butandiamin und

15 AR für einen Arenliganden steht, der vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Benzol, p-Cymol und Mesitylen.

Die Herstellung solcher Komplextypen ist prinzipiell bekannt und beispielsweise analog zu Chemistry Letters, 1851, 1989; J. Organomet. Chem., 1992, 428, 213 (VIIIa,b,c); J. Chem. Soc., Chem. Commun., 922, 1985 (IXa,b,c,d), EP-A 945 457 (IXe) und Pure Appl. Chem., Vol. 71,8,1493-1501, 1999 (IXf) möglich.

20 Die erfindungsgemäßen Übergangsmetallkomplexe und Katalysatoren eignen sich insbesondere für den Einsatz in einem Verfahren zur Übergangsmetallkatalysierten Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen und für C=C-Doppelbindungsisomerisierungen, das von der Erfindung ebenfalls umfasst ist.

25 Dabei können sowohl isolierte Übergangsmetallkomplexe wie zum Beispiel solche der Formeln (VIIIa-c) und (IXa-e) als auch in situ hergestellte Übergangsmetallkomplexe eingesetzt werden, wobei letztere bevorzugt sind.

Bevorzugt werden die Übergangsmetallkomplexe und Katalysatoren für asymmetrische Hydrogenierungen eingesetzt. Bevorzugte asymmetrische Hydrogenierungen sind beispielsweise Hydrogenierungen von prochiralen C=C-Bindungen wie zum Beispiel prochirale Enamine, Olefine,

Enolether, C=O-Bindungen wie zum Beispiel prochirale Ketone und C=N-Bindungen wie zum Beispiel prochirale Imine. Besonders bevorzugte asymmetrische Hydrogenierungen sind Hydrogenierungen von prochiralen Ketonen wie insbesondere alpha- und beta-Ketoestern wie beispielsweise Chloracetessigsäuremethyl- oder ethylester sowie Acetessigsäuremethyl- oder ethylester.

Die Menge der eingesetzten Übergangsmetallverbindung oder des eingesetzten Übergangsmetallkomplexes kann dabei beispielsweise 0.001 bis 5 mol-%, bezogen auf das eingesetzte Substrat betragen, bevorzugt sind 0.01 bis 2 mol-%.

Die erfindungsgemäß herstellbaren enantiomerenangereicherten Verbindungen eignen sich insbesondere zur Herstellung von Agrochemikalien, Pharmazeutika oder Zwischenprodukten davon.

Der Vorteil vorliegender Erfindung ist, dass mit Hilfe der erfindungsgemäßen Katalysatoren Enantioselektivitäten und Aktivitäten erreicht werden, die bislang mit ähnlichen Katalysatoren nicht erzielbar waren.

Beispiele

Beispiel 1

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

- In eine Lösung von 8 g (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) in 160 ml über CaH_2 getrocknetem Methylenchlorid, die in einem Rührgefäß unter Feuchtigkeitsausschluss auf -78°C gekühlt wurde, tropfte man 3,4 ml BBr_3 (= 8,77 g) unter Rühren ein und hielt die Reaktionsmischung 1 Stunde bei dieser Temperatur. Dann ließ man die Temperatur innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur ansteigen und rührte bei dieser Temperatur weitere 24 Stunden. Unter Eiskühlung wurden anschließend unter guter Durchmischung innerhalb 1 Stunde insgesamt 50 ml Wasser zugetropft, danach wurde das Methylenchlorid abdestilliert und nach Zugabe von weiteren 110 ml Wasser 6 Stunden unter Rühren bei 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen auf RT wurde der entstandene Niederschlag über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit 100 ml Wasser und danach mit 200 ml Methylenchlorid unter intensiver Durchmischung ausgewaschen. Nach dem trocknen des verbleibenden Produktes erhielt man 6,3 g (= 82 % d.Th.) reines (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid), Fp. $236 - 237^\circ\text{C}$.

Man erhält neben 38 mg des eingesetzten Zwischenproduktes 123 mg (S)-cis-Verbindung der oben angegebenen Formel.

Fp. $126^\circ\text{C} - 128^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = +57,6^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3) und

- 118 mg der (S)-trans-Verbindung der oben angegebenen Formel.

Fp. $141^\circ\text{C} - 142^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = -48,4^\circ$ ($c = 1,4$, CHCl_3).

Beispiel 2

Herstellung von cis- und trans-(S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-but-2-en-dioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

- Eine Mischung von 0,50 g (0,76 mmol) (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 0,42 g (3,04 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml DMF wird 30 Minuten bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Unter weiterem intensiven Rühren werden 0,223 g (3,04 mmol) Allylchlorid hinzugegeben und diese Mischung 26 Stunden bei 40°C gehalten. Anschließend wird das Reaktionsgemisch analog der in Beispiel 1 angegebenen Verfahrensweise aufgearbeitet. Man erhält neben 0,136 g des eingesetzten Dichlordihydroxybiphenylphosphinoxids

und 58 mg einer Mischfraktion aus Monoallyloxy- und Bisallyloxy-dichlorbisphenylbisphosphinoxid 0,395 g reines (S)-[6,6'-Bisallyloxy-5,5'-dichlorbiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid).

Fp. 214°C - 215°C (Z.), $[\alpha]_D = -56,8^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

- 5 Zu einer Lösung von 18 mg Grubbs Katalysator, 1. Generation, in 40 ml trockenem CH₂Cl₂ werden unter Rühren während einer Stunde bei Raumtemperatur und unter Argonatmosphäre 295 mg des oben beschriebenen Zwischenproduktes, gelöst in 40 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Danach wird die Mischung 5 Stunden bei 40°C unter Rückfluss und über 24 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Anschließend wird durch Rühren unter Luft, (1 Stunde), der Katalysator zerstört und das
- 10 erhaltene Produktgemisch über Kieselgel filtriert und das Rohprodukt analog der Verfahrensweise in Beispiel 1 chromatographisch aufgetrennt.

Beispiel 3

Herstellung von (R)-(1,4-But-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

- Eine Mischung von 4,1 g (6,99 mmol) (R)-(6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphinoxid) und 3,85 g (27,96 mmol) Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid werden 1 Stunde
- 15 intensiv bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden zu der weiter intensiv gerührten Mischung 0,96 g (7,69 mmol) cis-1,1-Dichlor-but-2-en gelöst in 5,0 ml DMF zugetropft und die Mischung weitere 12 Stunden bei RT und 8 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch filtriert.

- 20 Aus dem abfiltrierten Niederschlag erhält man nach Ansäuern mit 2N Salzsäure 0,71 g des eingesetzten Dihydroxybisphenylbisphosphinoxids unverändert in reiner Form zurück.

- Das Filtrat wird bei 0,5 mbar unter Erwärmen auf 60°C sorgfältig zur Trockene gebracht und anschließend in 60 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Nach 12 Stunden wird unter Zusatz von Kieselgel als Filtrierhilfsmittel diese Lösung filtriert. Aus dem abfiltrierten Festprodukt werden
- 25 weitere 0,13 g des eingesetzten Bisphosphinoxides zurückgewonnen.

Das Filtrat wird eingedampft, man erhält 3,41 g eines Rohproduktes, das durch Chromatographie aufgetrennt wird, (Kieselgel Merck Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Methanol/Wasser, 500:50:5). Man erhält 2,76 g reines Produkte der oben angegebenen Formel.

Fp. 116°C - 118°C, $[\alpha]_D = -161,1^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Beispiel 4

Analog zu Beispiel 3 wird (S)-cis-[6,6'-(1,6-hex-3-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

Fp. 234°C - 235°C, $[\alpha]_D = -99^\circ$ (c = 0,5, EtOH).

5 Beispiel 5

Analog zu Beispiel 3 wird (R)-trans-[6,6'-(1,4-but-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

Fp. 192°C - 194°C (Z), $[\alpha]_D = +86,8^\circ$ (c = 0,5, CHCl₃).

Beispiel 6**10 Herstellung von (R)-cis-[6,6'-(1,4-But-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin**

Das Phosphinoxid aus Beispiel 3 (0,686 g, 1 mmol) wurde mit Xylol (18 ml) unter Argon vorgelegt, die resultierende Mischung zunächst mit Tri-(n-butyl)amin (3,5 ml, 15 mmol) und Trichlorsilan (1,5 ml, 15 mmol) versetzt und dann für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde abkühlen gelassen, mit entgaster NaOH-Lösung (30%, 15 ml) kurz nachgerührt, 25 ml entgastes Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde 3 mal mit Methyl-tert.-butylether (10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zunächst mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und dann über MgSO₄ getrocknet. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt das Produkt als farbloses Pulver.

Ausbeute: 95 % d.Th.

20 Beispiel 7

Herstellung von (S)-cis-[6,6'-(1,4-Hex-3-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin

Das Phosphinoxid aus Beispiel 4 wurde völlig analog zu Beispiel 6 reduziert und in einer Ausbeute von 91 % erhalten.

Beispiel 8**25 Herstellung von (S)-cis-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-but-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin**

Das Phosphinoxid aus Beispiel 2 wurde völlig analog zu Beispiel 6 reduziert und in einer Ausbeute von 94 % erhalten.

Enantioselektive Hydrierung von Acetessigsäuremethylester (S1)

Beispiel 9

- 5 (S)-cis-[6,6'-(1,4-Hex-3-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S1 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 23 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 97,3 % ee ermittelt.

Beispiel 10

- 10 (R)-cis-[6,6'-(1,4-But-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S1 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 23 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 98,6 % ee ermittelt.

Beispiel 11

- 15 (S)-cis-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-but-2-endioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S1 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 5 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 98,3 % ee ermittelt.

Beispiel 12 (zum Vergleich)

- 20 (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S1 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 23 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 96,4 % ee ermittelt.

Beispiel 13

- 25 Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

Zu einer unter Verwendung eines Intensivrührers effektiv durchmischten Lösung bzw. Suspension von 5,0 g (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 4,2 g Kaliumcarbonat in 75 ml DMF wurden bei 22°C 1,69 g 1,3-Dibrompropan zugegeben.

Danach wurde das Reaktionsgemisch weitere 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Aus dem Filtrat wurde durch Vakuumdestillation das Lösungsmittel entfernt. Das als Nebenprodukt entstandene (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-bis(3-brompropoxy)biphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) (0,34 g) wurde chromatographisch abgetrennt, (Kieselgel Merck
5 Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Hexan/Methanol, 10:1:1). Das Hauptprodukt erhielt nach dieser Chromatographie noch als Verunreinigung eine geringe Menge des eingesetzten Substrates. Zur Entfernung dieser Verunreinigungen wurde dieses Produkt in 40 ml DMF gelöst, 160 mg Kaliumcarbonat und 0,15 ml Bromessigsäuremethylester hinzugefügt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels durch Ab-
10 dampfen im Vakuum wurde das erhaltene Produkt unter den gleichen Bedingungen wie zuvor angegeben chromatographisch aufgetrennt. Man erhielt 4,0 g reines Produkt der oben angegebenen Formel.

Fp. 135° - 137°C $[\alpha]_D = +151,3^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Beispiel 14

15 Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

Zu einer unter Verwendung eines Intensivrührers effektiv durchmischten Lösung bzw. Suspension von 1,0 g (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 0,84 g Kaliumcarbonat in 25 ml DMF wurden bei 22°C 0,329 g 1,4-Dibrombutan zugegeben.
20 Danach wurde das Reaktionsgemisch zunächst 12 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend weitere 36 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wurde das erhaltene Produktgemisch filtriert und aus dem Filtrat durch Vakuumdestillation das Lösungsmittel entfernt.

Das so erhaltene Produkt wurde chromatographisch aufgetrennt, (Kieselgel Merck Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Hexan/Methanol, 75:1,5:1,0). Man erhielt 0,67 g reines Produkt der oben der
25 oben angegebenen Formel.

Fp. 138° - 140°C $[\alpha]_D = +15,2^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Beispiel 15

Herstellung der Stereoisomeren von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

30 Eine Lösung bzw. Suspension von 250 mg (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 210 mg Kaliumcarbonat sowie von 90 mg racemischen 1,3-

Dibrombutan in 5,0 ml DMF wurden 12 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 10 Stunden bei 80°C intensiv gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das erhaltene Filtrat bis zur Trockne im Vakuum eingeeengt. Aus dem erhaltenen Rohprodukt wurden durch Chromatographie zwei reine Diastereomere, die jeweils der oben angegebenen Formel entsprechen, in reiner Form isoliert, (Kieselgel Merck Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Hexan/Methanol, 75,0:1,5:1,0).

Diastereomer 4A, (64 mg):

Fp. 132° - 135°C $[\alpha]_D = +62,4^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Diastereomer 4B, (42 mg):

Fp. 118° - 119°C $[\alpha]_D = +137,7^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Beispiel 16

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin

Das Phosphinoxid aus Beispiel 14 (0,687 g, 1 mmol) wurde mit Xylol (18 ml) unter Argon vorgelegt, die resultierende Mischung zunächst mit Tri-(n-butyl)amin (3,5 ml, 15 mmol) und Trichlorsilan (1,5 ml, 15 mmol) versetzt und dann für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde abkühlen gelassen, mit entgaster NaOH-Lösung (30%, 14 ml) kurz nachgerührt, 20 ml entgastes Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde 4 mal mit Methyl-tert.-butylether (MTBE) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zunächst mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt das Produkt als farbloses Pulver.

Ausbeute: 97 % d.Th.

³¹P-NMR (161.9 MHz, CDCl₃): - 13.61 ppm.

Beispiel 17

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin

Exakt analog zu Beispiel 16 wurde das Produkt in 98 % Ausbeute erhalten.

³¹P-NMR (161.9 MHz, CDCl₃): - 10.91 ppm.

**Enantioselektive Hydrierungen von Chloracetessigsäureethylester (S2) und
Acetessigsäuremethylester (S3)**

Beispiel 18

(S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (3,2 mg, 0,02 mol %), [(p-Cumol)RuCl]₂ (1,5 mg, 0,01 mol-%) und 4 g S2 wurden in Ethanol (10ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 90 bar für 1 h auf 80°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 96,5 % ee ermittelt.

Beispiel 19 (zum Vergleich)

(S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (3,2 mg, 0,02 mol %), [(p-Cumol)RuCl]₂ (1,5 mg, 0,01 mol-%) und 4 g S2 wurden in Ethanol (10ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 90 bar für 1 h auf 80°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 95,1 % ee ermittelt.

Beispiel 20

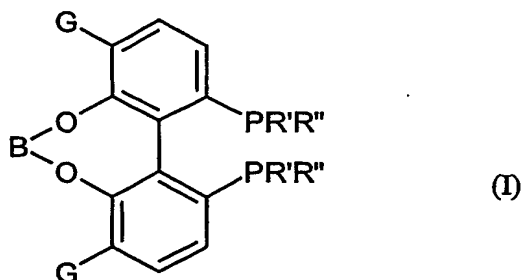
(S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S3 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 5 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 97,1 % ee ermittelt.

Beispiel 21 (zum Vergleich)

(S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S3 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 5 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 96,4 % ee ermittelt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I),



- 5 in der B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(\text{CHR}^1)_n-(\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3)-(\text{CHR}^4)_m$ steht, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, und n und m jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n und m 1 bis 8 beträgt und in der weiterhin

G für Chlor oder Wasserstoff und

R' und R'' jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen oder

- 10 in der B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(\text{CHR}^1)_n-(\text{CR}^2\text{R}^3)_m-(\text{CHR}^4)_o$ steht, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise für C_1 - C_6 -Alkyl stehen, und n, m und o jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n, m und o 1 bis 8, vorzugsweise 3 oder 4, beträgt, und in der weiterhin

- 15 G für Chlor und

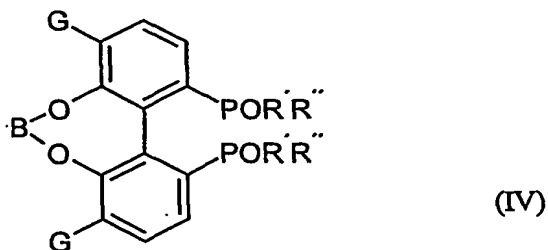
R' und R'' jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl und n-Pentyl stehen.
- 20 3. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass R' und R'' jeweils unabhängig voneinander für C_3 - C_8 -Alkyl oder C_5 - C_{10} -Aryl stehen, das nicht, einfach oder mehrfach mit Resten substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe Chlor, Fluor, Cyano, Phenyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und C_1 - C_6 -Alkyl.

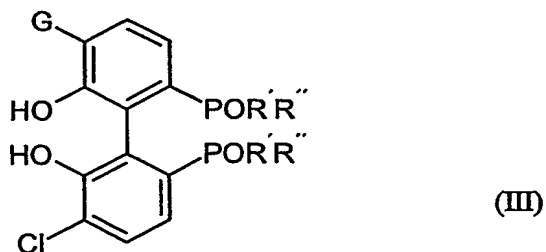
4. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende sind:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-phenyl)-phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-
 5 [(di-cyclohexyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-endioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)-phosphin sowie die entsprechenden trans-Verbindungen, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-phenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphin, (R)- und
 15 (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphin, die stereoisomeren (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphine], die stereoisomeren (R) und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphine) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

- 25 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV),



in der B, G, R' und R'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (III)



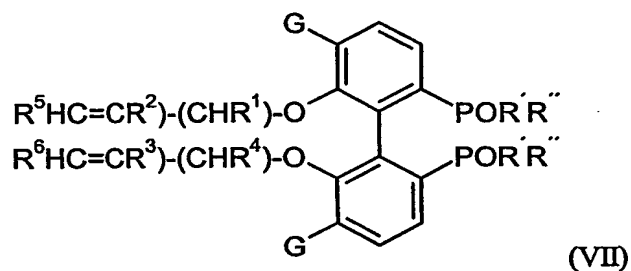
mit einer Verbindung der Formel (VIa) oder (VIb) oder sukzessive mit zwei verschiedenen Verbindungen der Formeln (VIa) und (VIb)



in denen X^3 und X^4 jeweils für Chlor, Brom, Iod oder ein Sulfonat stehen und

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen und R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen

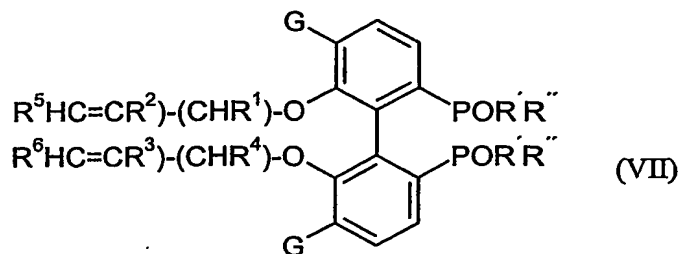
zu Verbindungen der Formel (VII) umgesetzt werden



und die Verbindungen der Formel (VII) dann in Gegenwart eines Olefin-Metathese-katalysators in Verbindungen der Formel (I) überführt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (VII) anschließend zu Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 reduziert werden.

15 7. Verbindungen der Formel (VII)



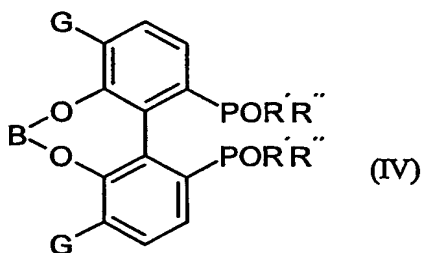
in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R' und R'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen und

R^5 und R^6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl stehen.

8. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende sind:

- 5 (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorophenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(bis-allyloxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid.
- 10

9. Verbindungen der Formel (IV)



15

in der B, R' und R'' die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen.

10. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende sind:

- (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-
- 20

- 6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(cis-1,4-but-2-en-dioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid sowie die jeweiligen trans-Verbindungen sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid, die stereoisomeren (R)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide), die stereoisomeren (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.
11. Übergangsmetallkomplexe enthaltend Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.
12. Katalysatoren enthaltend Übergangsmetallkomplexe nach Anspruch 11.
13. Verfahren zur übergangsmetallkatalysierten Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass es in Gegenwart von Katalysatoren gemäß Anspruch 13 durchgeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/655 C07F9/53 C07F15/00 B01J31/24 C07B53/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F B01J C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 095 946 A1 (TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION) 2 May 2001 (2001-05-02) cited in the application claims 1,4-7	1-13
Y	----- ZHANG Z ET AL: "Synthesis of chiral bisphosphines with tunable bite angles and their applications in asymmetric hydrogenation of beta-ketoesters" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 65, no. 19, 19 August 2000 (2000-08-19), pages 6223-6226, XP002214812 ISSN: 0022-3263 cited in the application Schema 1, table 1 ----- -/-	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2005

Date of mailing of the international search report

02/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/005930

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/21625 A1 (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION; ZHANG, XUMU) 29 March 2001 (2001-03-29) cited in the application Formel A page 4 page 11; examples L1,L9-L13 Schema 1 claims 18,19	1-13
Y	US 2002/128501 A1 (ZHANG XUMU) 12 September 2002 (2002-09-12) examples L301-L315,L317 claims 16,19,36	1-13
Y	EP 1 186 609 A (BAYER AG) 13 March 2002 (2002-03-13) Formel IX, claim 3 tables 1,2 claims 6,9	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/005930

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1095946	A1	02-05-2001	JP	2001131192 A	15-05-2001
			AT	248181 T	15-09-2003
			DE	60004759 D1	02-10-2003
			DE	60004759 T2	08-07-2004
			ES	2206162 T3	16-05-2004
			US	6333291 B1	25-12-2001
WO 0121625	A1	29-03-2001	AU	7590600 A	24-04-2001
			CA	2385421 A1	29-03-2001
			EP	1214328 A1	19-06-2002
			JP	2003509513 T	11-03-2003
			US	6521769 B1	18-02-2003
US 2002128501	A1	12-09-2002	US	2004068126 A1	08-04-2004
			AU	1671902 A	27-05-2002
			CA	2427579 A1	23-05-2002
			EP	1341797 A1	10-09-2003
			JP	2004513950 T	13-05-2004
			WO	0240491 A1	23-05-2002
EP 1186609	A	13-03-2002	DE	10044793 A1	04-04-2002
			CA	2357261 A1	11-03-2002
			EP	1186609 A2	13-03-2002
			JP	2002179692 A	26-06-2002
			US	2003045713 A1	06-03-2003
			US	2003181736 A1	25-09-2003
			US	2002055653 A1	09-05-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005930

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07F9/655 C07F9/53 C07F15/00 B01J31/24 C07B53/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F B01J C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 1 095 946 A1 (TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION) 2. Mai 2001 (2001-05-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4-7	1-13
Y	ZHANG Z ET AL: "Synthesis of chiral bisphosphines with tunable bite angles and their applications in asymmetric hydrogenation of beta-ketoesters" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, Bd. 65, Nr. 19, 19. August 2000 (2000-08-19), Seiten 6223-6226, XP002214812 ISSN: 0022-3263 in der Anmeldung erwähnt Schema 1, Tabelle 1	1-13

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/02/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seitner, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005930

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01/21625 A1 (THE PENN STATE RESEARCH FOUNDATION; ZHANG, XUMU) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt Formel A Seite 4 Seite 11; Beispiele L1,L9-L13 Schema 1 Ansprüche 18,19	1-13
Y	US 2002/128501 A1 (ZHANG XUMU) 12. September 2002 (2002-09-12) Beispiele L301-L315,L317 Ansprüche 16,19,36	1-13
Y	EP 1 186 609 A (BAYER AG) 13. März 2002 (2002-03-13) Formel IX, Anspruch 3 Tabellen 1,2 Ansprüche 6,9	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/005930

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1095946	A1	02-05-2001	JP 2001131192 A 15-05-2001
		AT 248181 T 15-09-2003	
		DE 60004759 D1 02-10-2003	
		DE 60004759 T2 08-07-2004	
		ES 2206162 T3 16-05-2004	
		US 6333291 B1 25-12-2001	
WO 0121625	A1	29-03-2001	AU 7590600 A 24-04-2001
		CA 2385421 A1 29-03-2001	
		EP 1214328 A1 19-06-2002	
		JP 2003509513 T 11-03-2003	
		US 6521769 B1 18-02-2003	
US 2002128501	A1	12-09-2002	US 2004068126 A1 08-04-2004
		AU 1671902 A 27-05-2002	
		CA 2427579 A1 23-05-2002	
		EP 1341797 A1 10-09-2003	
		JP 2004513950 T 13-05-2004	
		WO 0240491 A1 23-05-2002	
EP 1186609	A	13-03-2002	DE 10044793 A1 04-04-2002
		CA 2357261 A1 11-03-2002	
		EP 1186609 A2 13-03-2002	
		JP 2002179692 A 26-06-2002	
		US 2003045713 A1 06-03-2003	
		US 2003181736 A1 25-09-2003	
		US 2002055653 A1 09-05-2002	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.